



European Medicines Agency

Londyn, 18 lutego 2009 r.
Nr ref. dokumentu: EMEA/150575/2009
EMA/H/A-30/998

Pytania i odpowiedzi dotyczące procedury arbitrażu dla preparatu Diovan w postaci tabletek powlekanych i twardych kapsulek zawierających walsartan w dawce 40, 80, 160 oraz 320 mg

Europejska Agencja Leków (EMA) przeprowadziła ponowną ocenę preparatu Diovan (pod różnymi nazwami).

Komitet art. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że wystąpiła konieczność ujednolicenia informacji dotyczących wskazań do stosowania preparatu Diovan obowiązujących na terenie Unii Europejskiej (UE) i Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EOG).

Ocena została przeprowadzona na podstawie procedury arbitrażu określonej w art. 30¹.

Co to jest preparat Diovan?

Preparat Diovan należy do grupy leków określanych jako antagoniści receptora dla angiotensyny II, które obniżają podwyższone ciśnienie tętnicze. Angiotensyna II to substancja wytwarzana w organizmie powodująca skurcz naczyń i tym samym podwyższenie ciśnienia krwi. Preparat Diovan działa poprzez blokowanie działania angiotensyny II. W rezultacie naczynia ulegają rozszerzeniu, a ciśnienie tętnicze obniża się.

Preparat Diovan można stosować w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (wysokim ciśnieniem krwi), pacjentów w bezpośrednim okresie po przebyciu zawału mięśnia sercowego (od 12 godz. Do 10 dni) lub u pacjentów z niewydolnością serca, jeśli występują u nich objawy związane z zaburzeniami czynności serca, takie jak duszność i obrzęki stóp i podudzi związane z gromadzeniem się płynów w organizmie. W przypadku niewydolności serca preparat Diovan stosowany jest w sytuacji, gdy inne leki, takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i antagoniści receptorów beta-adrenergicznych nie mogą być stosowane. Preparat ten może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami ACE.

W wymienionych schorzeniach możliwe jest stosowanie pełnego zakresu dawek preparatu, za wyjątkiem najniższej dawki (40 mg), której nie można stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Preparat w dawce 320 mg nie był dostępny we wszystkich krajach.

Preparat Diovan jest dostępny na terenie UE i EOG również pod innymi nazwami: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diovane, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg oraz Varexan. Producentem preparatu Diovan jest firma Novartis.

Dlaczego dokonano ponownej oceny preparatu Diovan?

Preparat Diovan został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej (UE) przy zastosowaniu procedur krajowych. Doprowadziło to do wystąpienia rozbieżności pomiędzy państwami członkowskimi w zakresie sposobów stosowania tego preparatu. Świadczą o tym różnice obserwowane w zakresie charakterystyk produktu leczniczego (ChPL), etykiet i ulotek dla pacjenta obowiązujących na terenie państw, w których produkt ten został wprowadzony do obrotu. Uznano, że

¹ Procedura arbitrażu określona w art. 30 dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami, dotycząca przyczyn określenia odmiennych wskazań do stosowania leku przez państwa członkowskie.

preparat Diovan wymaga procedury harmonizacji przeprowadzanej przez grupę koordynacyjną ds. procedury wzajemnego uznania i zdecentralizowanych procedur – produkty dla ludzi (CMD(h)). W dniu 30 maja 2008 r. Komisja Europejska przekazała to zagadnienie Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w celu ujednolicenia pozwoleń na dopuszczenie preparatu Diovan do obrotu na terenie UE i EOG.

Jakie są wnioski CHMP?

W świetle przedstawionych danych i dyskusji naukowej CHMP uznał, że należy ujednolicić treść ChPL, etykiet i ulotek dla pacjenta, obowiązujących na terenie UE.

Obszary objęte procedurą harmonizacji to:

Wskazania do stosowania

Komitet CHMP zaakceptował stosowanie preparatu Diovan w „*leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego*”. Komitet uznał również, że w porównaniu z dawką 160 mg zastosowanie preparatu w dawce 320 mg zapewnia umiarkowaną, lecz istotną statystycznie dodatkową redukcję wartości ciśnienia tętniczego, jak również umiarkowaną poprawę kontroli ciśnienia tętniczego.

CHMP przedyskutował również wskazania do stosowania preparatu w leczeniu niewydolności serca oraz w bezpośrednim okresie po zawale mięśnia sercowego. Komitet zauważył, że w niektórych państwach członkowskich obowiązywało ograniczenie stosowania preparatu Diovan w okresie po zawale mięśnia sercowego do przypadków nietolerancji inhibitorów ACE. Biorąc pod uwagę fakt, że walsartan stosowany w monoterapii jest przynajmniej tak samo skuteczny w obniżaniu śmiertelności ze wszystkich przyczyn po zawale mięśnia sercowego, jak kaptopril (lek z grupy inhibitorów ACE) stosowany w monoterapii, CHMP przyjął ujednolicone wskazanie o treści: „*Leczenie klinicznie stabilnych pacjentów z objawami niewydolności serca lub bezobjawowym upośledzeniem kurczliwości lewej komory serca występujących po niedawno przeżytym (od 12 godz. do 10 dni) zawale mięśnia sercowego*”.

Dawkowanie i sposób podawania

CHMP przeprowadził dyskusję dotyczącą trzech obszarów, w których występowały niezgodności:

- stosowanie preparatu Diovan w skojarzeniu z inhibitorami ACE i antagonistami receptorów beta-adrenergicznych (terapia potrójna) w niewydolności serca,
- sposób zwiększania dawek leku,
- zalecenia dotyczące wielkości dawek stosowanych u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Analizując wyniki badań, w których stosowano terapię potrójną (np. badanie VALIANT), CHMP zauważył, że ze względu na niewystępowanie zwiększonej śmiertelności w grupie pacjentów otrzymujących wszystkie trzy leki, nie powinny istnieć obawy dotyczące stosowania tej kombinacji terapeutycznej. Komitet przyznał jednak, że nie należy zalecać stosowania tej kombinacji leków do momentu uzyskania większej liczby dowodów świadczących o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka. Podsumowując, CHMP przyjął tekst o następującym brzmieniu:

„Zalecaną dawką początkową preparatu Diovan jest 40 mg stosowane dwa razy na dobę. Dawkę należy zwiększać do 80 mg i 160 mg dwa razy na dobę w odstępach wynoszących co najmniej dwa tygodnie, do najwyższej tolerowanej przez pacjenta dawki. Należy rozważyć zmniejszenie dawek jednocześnie stosowanych diuretyków. Maksymalna dawka dobową stosowaną w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg w dawkach podzielonych.

Walsartan można podawać z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca. Nie zaleca się jednak terapii skojarzonej z zastosowaniem trzech leków: inhibitora ACE, antagonisty receptorów beta-adrenergicznych i walsartanu (zob. pkt 4.4 i 5.1).

Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca zawsze powinna obejmować kontrolę czynności nerek.”

Przeciwwskazania

CHMP zauważył, że istnieją niezgodności w odniesieniu do zagadnienia, czy stosowanie preparatu Diovan powinno być przeciwwskazane w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek. Po

przeprowadzeniu oceny dostępnych danych CHMP uznał, że u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować dawkę początkową walsartanu wynoszącą 80 mg. Komitet zauważył, że żadnego badania oceniającego walsartan nie przeprowadzono z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Jednakże ze względu na fakt, że główną drogą eliminacji leku jest układ pokarmowy (żółć), a nie układ moczowy, nie zidentyfikowano jakichkolwiek ewentualnych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu. CHMP zalecił w związku z tym usunięcie tego przeciwwskazania.

Jednakże ze względu na fakt, że preparat Diovan jest eliminowany z organizmu drogą wydalania z żółcią, CHMP ustalił, że jego stosowanie powinno być przeciwwskazane u pacjentów z ciężką chorobą wątroby oraz „nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, jej marskością lub cholestazą”.

CHMP dostosował również przeciwwskazanie do stosowania preparatu Diovan u kobiet ciężarnych i karmiących zgodnie z ostatnimi zaleceniami ekspertów ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i w związku z tym zalecił usunięcie przeciwwskazania do stosowania preparatu podczas ciąży oraz zaproponował następującą treść przeciwwskazania do stosowania leku u kobiet karmiących: „Ze względu na brak danych dotyczących stosowania walsartanu w okresie karmienia piersią, stosowanie preparatu Diovan (walsartanu) nie jest zalecane w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w odniesieniu do noworodków i wcześniaków; preferuje się w tym okresie stosowanie alternatywnych sposobów leczenia charakteryzujących się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa”.

Szczegółne ostrzeżenia

CHMP ustalił konieczność ujednolicenia kilku przeciwwskazań do stosowania preparatu:

- jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych zawierających potas lub podwyższających stężenie potasu. CHMP przyjął następujące sformułowanie: „Jeśli stosowanie produktu leczniczego wpływającego na stężenia potasu w skojarzeniu z walsartanem uznawane jest za konieczne, zaleca się monitorowanie stężeń potasu”.
- pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby lub cholestazą (utrudnieniem odpływu żółci). Komitet uzgodnił, że w przypadku pacjentów z łagodnym do umiarkowanego upośledzeniem funkcji wątroby nie jest konieczna zmiana początkowej dawki leku. Jednakże u pacjentów z cholestazą dawka walsartanu nie powinna przekraczać 80 mg i powinien być on stosowany z zachowaniem ostrożności. CHMP przyjął następujące sformułowanie:
W przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny > 10 ml/min nie jest wymagana zmiana dawkowania.
W grupie pacjentów z łagodnym do umiarkowanego upośledzeniem czynności wątroby bez cholestazy dawka walsartanu nie powinna przekraczać 80 mg (zob. pkt 4.4).

W celu dostosowania do nowych dostępnych danych CHMP przeprowadził również aktualizację innych fragmentów ulotki dla pacjenta. Uaktualnione informacje dla lekarzy i pacjentów dostępne są [tutaj](#).

Publikacja łącznie z pełną dokumentacją możliwa po podjęciu decyzji przez Komisję:

Komisja Europejska wydała decyzję w dniu 16 lutego 2009 r.

Sprawozdawca:	Dr Alar Irs (Estonia)
Współsprawozdawca:	Dr Liv Mathison (Norwegia)
Data rozpoczęcia procedury arbitrażu:	24 kwietnia 2008 r.
Odpowiedzi firmy dostarczone w dniu:	20 października 2008 r.
Data przyjęcia opinii:	20 listopada 2008 r.